



Mechanism of contractile ring-independent cytokinesis in adherent mammalian cells

著者	金田 雅充
内容記述	Thesis (Ph. D. in Science)--University of Tsukuba, (A), no. 4680, 2008.3.25 Includes bibliographical references (p. 61-72)
発行年	2008
URL	http://hdl.handle.net/2241/101261

氏 名 (本籍)	かな だ まさ みつ (愛 知 県)
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 4680 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	生命環境科学研究科
学 位 論 文 題 目	Mechanism of Contractile Ring-independent Cytokinesis in Adherent Mammalian Cells (高等動物細胞の接着依存的・収縮環非依存的な細胞質分裂のメカニズム解明)
主 査	筑波大学教授 (連携大学院) 理学博士 上 田 太 郎
副 査	筑波大学教授 理学博士 沼 田 治
副 査	筑波大学教授 理学博士 漆 原 秀 子
副 査	筑波大学准教授 理学博士 吉 村 建二郎

論 文 の 内 容 の 要 旨

動物細胞の細胞質分裂は、アクチン繊維とミオシン-Ⅱからなる「収縮環」が細胞赤道面に形成され収縮することで細胞膜を絞るようにして細胞質が分離すると説明される (巾着機構)。この巾着機構は、酵母や細胞性粘菌といった下等な真核生物から高等動物細胞まで広く保存された細胞質分裂のメカニズムであると考えられてきた。ところが、収縮環に依存しない分裂機構が、細胞性粘菌のミオシン-Ⅱ欠損株を用いた研究により報告されている。この変異細胞は、懸濁培養環境では分裂できないが、基質に接着した状態では細胞の両極側が反対方向にアメーバ運動することで、効率的に2つの娘細胞にくびれ切れ分裂・増殖できる。これは、細胞質分裂が巾着機構だけでなく多様な機構からなることを示唆している。

本研究ではまず、高等動物細胞の細胞質分裂機構の多様性を検証するため、高等動物細胞でも、細胞性粘菌と同様の収縮環に依存しない分裂がみられるか否かを検討した。その結果、基質接着性の高いNRK細胞 (ラット腎臓由来) と HT1080 細胞 (ヒト繊維肉腫由来) は、収縮環に依存しない分裂機構をもつことを発見した。

次に、この「収縮環に依存しない分裂」の制御機構について研究をさらに進めた。「収縮環に依存しない分裂」は収縮環の収縮を阻害した条件下で顕著に観察されたが、このとき細胞の両極側には大きな葉状仮足が形成された。これは、収縮環の収縮と細胞両極側での仮足形成が協調して制御されていることを示唆している。筆者は、それらを協調させる制御機構の一部として、細胞質分裂に関わるシグナル伝達の上流に共通した制御因子があるのではないかと考えた。収縮環の形成と収縮は、低分子 G 蛋白質 RhoA とその活性化因子 (guanine nucleotide exchange factor (GEF)) である Ect2 により制御されていることが、HeLa 細胞 (ヒト子宮頸部癌由来) を用いた研究により明らかにされている。そこで、「収縮環に依存しない分裂」における RhoA と Ect2 の関与を検討した。その結果、「収縮環に依存しない分裂」においても、これらの制御因子が重要な働きをすることが明らかになった。

本研究により、細胞性粘菌でみられる「収縮環に依存しない分裂機構」が高等動物細胞にも保存されてい

ることが明らかになった。さらに、RhoA と Ect2 が、「収縮環による分裂」だけでなく「収縮環に依存しない分裂」における細胞極性の制御にも重要であることが示された。これらの結果は、基質接着性を有する高等動物細胞の細胞質分裂が多様な機構からなること、また収縮環の収縮と細胞両極側での仮足形成は、細胞質分裂に関わるシグナル伝達の上流に位置する共通の因子により協調して制御されていることを示唆している。今後、この制御機構の詳細を明らかにすることは、高等動物細胞の細胞質分裂機構を解明するために必要であろう。そして、「収縮環に依存しない分裂」に関するさらなる研究により、多様な細胞質分裂機構をより総合的に理解できるだろう。

審 査 の 結 果 の 要 旨

従来、動物細胞の細胞質分裂は、収縮環の能動的収縮により駆動されると考えられてきた。これに対して本論文では、哺乳類細胞の細胞質分裂に関して細胞生物学的・分子生物学的研究を行い、基質に接着した娘細胞がそれぞれ反対方向にアメーバ運動し、それによって赤道領域が受動的にくびれきれるという新奇分裂機構があることを明らかにした。さらにこの新奇分裂機構の制御因子として、低分子量 G 蛋白質である RhoA とその活性化因子 Ect2 が関与することも明らかにした。これらの成果は、動物細胞の分裂機構に関して全く新しい視点を与えるものであり、基礎生物学的に大きな意義がある。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。